

LÉKOVÉ INTERAKCE WARFARINU S KARDIOVASKULÁRNÍMI LÉKY

David Suchý, Zdenka Poklopová

Oddělení klinické farmakologie FN Plzeň

Warfarin patří do skupiny antagonistů vitamínu K. Podstatou jeho mechanismu účinku je ovlivnění epoxid reduktázy a vitamínu K reduktázy, dvou klíčových enzymů v metabolismu vitamínu K.

Warfarin je racemickou směsí s rozdílnými farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi. Vzhledem ke svému metabolismu podléhá warfarin řadě interakcí na podkladě různých mechanismů. Nejvýznamnější jsou interakce na podkladě inhibice jeho jaterního metabolismu. Informovanost lékaře o těchto interakcích pomáhá eliminovat riziko vyplývající z přestřelené a neadekvátní antikoagulační léčby.

Klíčová slova: warfarin, farmakodynamika, farmakokinetika, lékové interakce.

DRUG INTERACTIONS BETWEEN WARFARIN AND CARDIOVASCULAR DRUGS

Warfarin is a member of a class of vitamin K antagonists and acts as an inhibitor of epoxide reductase and vitamin K reductase, two essential enzymes in vitamin K cycle. It is a racemic mixture of enantiomers which have different pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. Due to its metabolism warfarin is susceptible to many drug interactions on different bases. Clinically most important interactions are those due to inhibition of its hepatic metabolism. Awareness of the interactions between warfarin and other medications may help to avoid the risk of excessive or inadequate anticoagulation.

Key words: warfarin, pharmacodynamics, pharmacokinetics, drug interactions.

A. Klinická farmakologie warfarinu

Látky s antikoagulačním účinkem jsou široce užívanou lékovou skupinou u řady pacientů s kardiovaskulárními onemocněními a při léčbě a prevenci hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Perorální antikoagulancia patří mezi léky s poměrně úzkou terapeutickou šíří s rizikem krvácení při předávkování. Z toho vyplývá nutnost časté monitorace účinku metodou měření protrombinového času. Perorální antikoagulancia jsou navíc skupinou vykazující široké spektrum lékových interakcí vznikajících různými mechanismy.

Warfarin je racemickou směsí dvou aktivních enantiomerů, přičemž S-forma je asi 3–7x účinnější než R-warfarin a je i rychleji eliminována (1, 2, 3). Biologická dostupnost warfarinu je asi 95%. Charakteristická je vysoká vazba na plazmatické proteiny, hepatální a renální metabolismus, exkrece močí a stolicí. R-warfarin je přeměňován za účasti cytochromu P450, forem CYP3A4 a CYP1A2 – je hydroxylován a zčásti dochází k redukci jeho karbonylové skupiny na fenolickou. S-warfarin je metabolizován cestou CYP2C9 na dva hydroxyderiváty 7- a 6-hydroxywarfarinu. Biologický poločas warfarinu je 35 hodin, což umožňuje výhodu dávkování 1x denně a vede k stabilnější plazmatické hladině v porovnání s dříve často užívaným etylbiskumacetátem (Pelentan). Dosažení ustálených hladin lze očekávat zhruba za jeden týden (1, 2, 3). V klinické praxi je warfarin užíván k prevenci a léčbě tromboembolických příhod. U pacientů s hlubokou žilní trombózou je doporučeno užívání antikoagulancií po dobu 6 týdnů

až 6 měsíců po iniciální terapii frakcionovaným či nefrakcionovaným heparinem, podle některých studií po delším užívání dochází pouze k oddálení recidivy flebotrombózy, ale k většímu riziku krvácení. U tzv. idiopatických trombóz se doporučuje antikoagulační léčba delší. Dostupná data z klinických studií potvrzují, že z léčby warfarinem profitují i pacienti s fibrilací síní a s ICHS po infarktu myokardu, jak prokázala norská studie WARIS II (5). Warfarin inhibuje syntézu vitamín K-dependentních koagulačních faktorů II, VII, IX a X a antikoagulačně účinných proteinů C, S a proteinu Z (1, 2, 4).

Jako vitamín K se označuje celá skupina v tučných rozpustných vitamínů, jeho zásoby v organismu jsou poměrně malé, část je syntetizována i střevní flórou jako vitamín K₂. Vitamín K působí jako kofaktor při karboxylaci glutamátových zbytků v protrombinu a koagulačních faktorech VII, IX a X, proteinu C a S (1, 3). Pro karboxylaci zbytků kyseliny glutamové je jako kofaktor nezbytná redukováná (hydrochinonová) forma vitamínu K. Při karboxylační reakci se hydrochinonová forma mění na formu epoxidovou a ta je působením vitamínu K-epoxidoreduktázy redukována zpět na formu chinonovou. Při nedostatku vitamínu K je nedostatečná karboxylace zbytků kyseliny glutamové a faktory II, VII, IX a X, protein C a protein S jsou uvolňovány v nefunkční formě, jako tzv. PIVKA (protein induced by vitamin K absence), které se tvoří při absenci vitamínu K. Perorální antikoagulancia kumarinového typu ireverzibilně inhibují enzym vitamín K-epoxidoreduktázu a tím zabraňují obnově hydrochinonové formy vitamínu K s následnou syntézou neúčinných nebo

pouze parciálně účinných koagulačních faktorů. Výsledný antikoagulační efekt warfarinu je závislý jednak na dávce podaného léčiva, ale i na rychlosti degradace jednotlivých koagulačních faktorů (1, 2, 3, 4).

Warfarin je téměř kompletně absorbován po p.o. podání s vrcholovou plazmatickou koncentrací v prvních 4 hodinách po podání. Distribuční fáze trvá 6 až 12 hodin, distribuční objem se pohybuje okolo 0,14 l/kg. Asi 99% warfarinu se váže na plazmatické proteiny.

Warfarin prostupuje placentou a svojí interakcí s fetálními bílkovinami v kostech a krvi plodu může vyvolat řadu vrozených defektů charakterizovaných abnormální tvorbou kosti (1).

B. Mechanismy vzniku lékových interakcí warfarinu

Perorální antikoagulancia jsou lékovou skupinou s častými interakcemi s jinými léky (event. i chorobnými stavy), které mohou probíhat několika mechanismy.

Uplatňuje se ovlivnění:

1. absorpce antikoagulancia
2. vytěsnění antikoagulancia z vazby na albumin
3. potence inhibičního účinku antikoagulancia na metabolismus vitamínu K
4. změna hepatálního metabolismu warfarinu mechanismem enzymatické indukce či inhibice mikrozomálních enzymů.

Metabolismus warfarinu je realizován prostřednictvím tří forem cytochromu P450: CYP1A2 a CYP3A4 (metabolismus R-warfari-

nu), CYP2C9 (S-warfarin). Léky, které inhibují tyto enzymy mohou vést k snížené metabolické přeměně warfarinu s výslednou kumulací aktivní látky v plasmě a následně i zvýšeným antikoagulačním efektem. Z tohoto pohledu považujeme za nejnebezpečnější právě inhibitory enzymu CYP2C9 jako sulfonamidy, mikonazol, metronidazol, trimetoprim. Jelikož hladiny klinicky méně účinného R-warfarinu jsou v plasmě vyšší, než S-warfarinu, jsou často klinicky významné i lékové interakce zprostředkované cestou CYP3A4. V této souvislosti se jedná o interakce následující po medikaci látkami, které jsou silnými inhibitory tohoto enzymu (ketokonazol, itraconazol, cimetidin, erytromycin, amiodaron, nefazodon, fluvoxamin, sertralin) (2, 6). Naopak řada látek indukují tvorbu cytochromů P450, podílejících se na metabolismu warfarinu s následným snížením hladin metabolizovaného izomeru. Patří mezi ně rifampicin (CYP1A2, CYP2C9), barbituráty, karbamazepin, griseofulvin a další (6, 7).

C. Interakce warfarinu s léky používanými v kardiiovaskulární farmakoterapii

Warfarin vykazuje řadu interakcí s léky využívanými v kardiiovaskulární medicíně. Je zastoupena celá paleta mechanismů, nejsou zastoupeny interakce mediované P-glykoproteinem.

1. Antiarytmika

Warfarin vstupuje do interakcí s řadou antiarytmik. Jedná se zejména o amiodaron, propafenon, chinidin, sotalol a v zahraničí i moricizin.

Amiodaron inhibuje metabolismus obou forem warfarinu. Tento efekt je možno pozorovat 4–6 dní po začátku terapie amiodaronem a interakce může perzistovat až týdny či měsíce po ukončení léčby (6–16 týdnů). Doporučovaná redukce dávky warfarinu odpovídá cca 35% snížení dávky antikoagulační při denní dávce 200 mg amiodaronu a 50 % snížení dávky při podávání 400 mg amiodaronu denně. Protrombinový čas má být monitorován při zahajování terapie amiodaronem až 3x týdně (8, 9, 10). U pacientů s fibrilací síní, léčených chinidinem a warfarinem bylo též zachyceno několik případů krvácivých komplikací. Chinidin je substrát enzymu CYP3A4. Mechanismus interakce není nejspíše výrazněji určován ovlivněním cytochromového systému, spočívá spíše v aditivním účinku warfarinu a hypoprotrombinemie vyvolané chinidinem.

Propafenon je antiarytmikum s molekulou podobnou propranololu. Převažuje biotransformace prostřednictvím CYP2D6, který hydroxyluje propafenon na dva hlavní metabolity.

Jiná cesta metabolismu propafenonu využívá CYP 3A4 a 1A2, které se podílejí na metabolismu R-warfarinu (11). Literární zdroje uvádějí až 50% zvýšení plazmatických hladin warfarinu při současném podání s propafenonem.

Moricizin může dle stejného zdroje zvyšovat i snižovat antikoagulační účinek warfarinu (11).

2. Beta blokátory

Interakce warfarinu s beta blokátory nejsou ve většině případů klinicky příliš významné. Beta blokátory jsou v naprosté většině metabolizovány izoenzymem CYP2D6, ale je známa i eliminace jinými cestami. Tato léčiva jsou zpravidla ve formě stereoizomerů a CYP2D6 nemetabolizuje jednotlivé optické formy stejně rychle. Metoprolol a timolol patří mezi látky, u kterých dochází při zpomalení jaterního metabolismu k největšímu nárůstu beta-lytické aktivity. Naopak propranolol je navíc metabolizován částečně i cestou CYP2C19, a proto nedochází v tomto případě k významnému nárůstu plazmatických hladin. Tato alternativní metabolická cesta může však být inhibována např. psychofarmaky – fluoxetinem nebo fluvoxaminem (11).

V literatuře se vyskytují rozporuplná data zejména ve vztahu k propranololu. Bax a Lennard popisují inhibiční účinek propranololu na metabolismus warfarinu u malé skupiny pacientů. Nicméně léčba acebutololem, metoprololem či betaxololem nevede k signifikantním změnám INR (12, 13).

3. Antiagregancia

Salicyláty, včetně kyseliny aminosalicilové, vedou k potenciaci účinků antikoagulační léčby warfarinem dvojitým mechanismem. V nižších dávkách se uplatňuje zejména vytěsnění z vazby na plazmatické proteiny a samozřejmě vlastní antiagregační efekt, které zvyšují riziko krvácení. V dávkách okolo 6 g denně se již uplatňuje vliv salicylátem navozené hypoprotrombinemie (11, 15).

Podávání heparinu či trombolitik při účinné hodnotě INR vyžaduje pečlivou monitoraci koagulačních parametrů pacienta. V praxi se nejčastěji jedná o dobu přechodu z antitrombotické terapie heparinem či frakcionovaným heparinem na terapii p. o. antikoagulanciem.

Užití ticlopidinu během antikoagulační léčby může vést ke vzniku intrahepatální cholestázy s ikterem (16). Nebezpečí krvácení vzniká i při terapii sulfinpyrazonem, kdy dochází k inhibici metabolismu warfarinu na úrovni izoenzymu CYP2C9, vedoucí ke zvýšení hladin antikoagulační. Při chronické terapii dipyridamolem byl pozorován vznik krvácivých komplikací i při normálních hodnotách protrombinového času u léčených pacientů. Někteří autoři to dávají do souvislosti se sniže-

nou adhezivitou trombocytů, vyvolanou tímto lékem (11).

4. Hypolipidemika

Cholestyramin může snížit absorpci warfarinu (2). Možnou alternativou je colestipol, ačkoliv i ten může nepřímo zvýšit účinnost antikoagulační léčby snížením resorpce vitamínu K ve střevě.

Zvýšenou opatrnost při léčbě a častější monitoraci INR je třeba zajistit i u pacientů léčených inhibitory 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzym A reduktazy. Simvastatin, lovastatin, cerivastatin a atorvastatin jsou metabolizovány v játrech především za účasti CYP3A4 a jejich současné podání s warfarinem vede v různé míře k zpomalení metabolismu jeho R-enantiomeru. Lipofilní pravastatin je majoritně metabolizován renálně a nebezpečí interakcí na této úrovni není dokumentováno (14, 17, 18).

Fluvastatin je převážně metabolizován CYP 2C9 a má tedy také potenciál ke vzniku lékové interakce s warfarinem (14).

Dvanácti pacientům chronicky užívajícím warfarin byl po dobu 2 týdnů podáván atorvastatin v dávce 80 mg denně. Každé ráno byly u pacientů zjišťovány hodnoty protrombinového času. V prvních několika dnech bylo zaznamenáno mírné a klinicky nevýznamné zvýšení protrombinového času, které nenutilo k úpravě dávkovacího schématu (11).

V literatuře jsou popisovány případy popíjející vznik krvácivých komplikací u chronicky antikoagulovaných pacientů léčených fenofibrátem. Případy interakcí mezi fenofibrátem a warfarinem byly opakovaně zjištěny během postmarketingových studií v Evropě i USA. Jsou uvažovány dva mechanismy vedoucí k této interakci: uplatňuje se snížení syntézy vitamin K-dependentních koagulačních faktorů fibráty. Navíc, vzhledem k výrazné vazbě na plazmatické proteiny, která je pro fibráty charakteristická, je pravděpodobný i podíl kompetice o vazbu na plazmatické proteiny. Z výše uvedeného vyplývá nutnost častějšího monitorování hodnot INR u těchto pacientů, zejména v iniciační fázi léčby (19).

Gemfibrozil jako silný inhibitor izoenzymu CYP2C9 může vést k laboratorním i klinickým známkám intoxikace warfarinem (11).

5. Kalcioví antagonisté

Blokátory kalciových kanálů patří mezi typické substráty CYP3A4 s celou paletou možných interakcí.

Po podání 120 mg diltiazemu 3x denně bylo zaznamenáno snížení clearance R-formy warfarinu o přibližně 20%. Podobná situace byla popsána i při dávce 90 mg diltiazemu denně (11). Rozporuplně jsou dokumentovány případy elevace INR při chronické terapii kon-

komitanti terapii warfarin-isradipin či warfarin-nifedipin (11).

D. Závěr

Uvedené lékové interakce warfarinu jsou pouze částí z celého spektra interakcí antikoagulační léčby. Existuje ještě celá paleta dalších. Lékové interakce obecně jsou stále podceňovanou příčinou nemoci populace. Povědomí o těchto rizicích však stále stoupá, zejména v souvislosti se stažením některých léků z trhu (mibefradil, astemizol, cerivastatin). Problematika lékových interakcí však přerostla i do oblasti volně prodejných přípravků či běžně konzumovaných potravin, jako např. grapefruitová šťáva, tmavozelená listová zelenina obsahující vitamin K a volně prodejná rostlinná léky např. andělíka lékařská, třezalka tečkovaná apod.

Je nutné na lékové interakce pomyslet a pacienty chránit před nekontrolovanými kombinacemi nejrůznějších medikamentů včetně volně prodejných rostlinných léků a potravin.

Literatura

1. Penka M. Perorální antikoagulační léčba. *Int Med pro praxi*. 2003; 4: 3–6.
2. Řehulková O. Interactions of warfarin. *Biomed. Papers* 2001; 145: 27–38.
3. Matýšková M, Penka M. Interakce antikoagulačních léků s potravinami a potravinovými doplňky. *Int Med pro praxi*. 2000; 5: 20–23.
4. Weiss P, Halkin H, Seligsohn U. Decline of protein C and S and factors II, VII and X during the initiation of warfarin therapy. *Thromb Res* 1987; 45 (6): 783–790.
5. Špinar J, Vitovec J, Kubecová I, Parenica J. Klinické studie v kardiologii. Grada Publishing, Praha 2001: 244.
6. Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med*. 1994; 121(9): 676–683.
7. Cropp JS et al. A review of enzyme induction of warfarin metabolism with recommendations for patient management. *Pharmacotherapy*. 1997; 5: 917–928.
8. Udall J. Drug interference with warfarin therapy. *Clin Med*. 1970; 77: 20.
9. Almog S, Shafran N, Halkin H, Weiss P, Farfel Z, Martinowitz U, Bank H. Mechanism of warfarin potentiation by amiodarone: dose- and concentration-dependent inhibition of warfarin elimination. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 28: 257–261.
10. Widimský J. Nežádoucí účinky amiodaronu. *Cor Vasa* 2000; 42 (5): 235–242.
11. Stocley IH. Drug interactions, 4th edition. London: The Pharmaceutical Press. 1996.
12. Bax NDS, Lennard MS, Al Asady S et al. Inhibition of drug metabolism by beta adrenoreceptor antagonists.
13. Bax ND, Lennard MS, Tucker GT et al. The effect of beta adrenoreceptor antagonists on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin after single dose. *Br J Clin Pharmacol*. 1984; 17 (5): 553–557.
14. Kousalová L, Baranová J, Anzenbacher P. Lékové interakce na úrovni cytochromů P450 – část I. Interakce na úrovni CYP3A4. *Klin Farmakol Farm*. 2003; 17: 151–157.
15. Chan TYK. Adverse interactions between warfarin and nonsteroidal antiinflammatory drugs: mechanism, clinical significance, and avoidance. *Ann Pharmacother*. 1995; 29: 1274–1283.
16. Takase K, Fujioka H, Ogasawara M, Anuoma M, Tameda Y, Nakano T, Koasaka Y. Drug induced hepatitis during combination therapy of warfarin potassium and ticlopidine chloride. *Mie Med J* 1990; 40: 27–32.
17. Gaw A, Wosornu D. Simvastatin during warfarin therapy in hyperlipoproteinemia. *Lancet* 1992; 340: 979–980.
18. Neuvonen PJ. Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP 3A4 inhibited with itraconazole. *Clin Pharm Therap* 1998; 63: 332–341.
19. Ascah KJ et al. Interaction between fenofibrate and warfarin. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 765–768.